



TITLE:

神経節芽細胞腫を伴った副腎複合型褐色細胞腫に原発性上皮小体機能亢進症を合併した1例

AUTHOR(S):

奥見, 雅由; 植田, 知博; 市丸, 直嗣; 藤本, 宜正; 伊藤, 喜一郎

CITATION:

奥見, 雅由 ...[et al]. 神経節芽細胞腫を伴った副腎複合型褐色細胞腫に原発性上皮小体機能亢進症を合併した1例. 泌尿器科紀要 2003, 49(5): 269-272

ISSUE DATE:

2003-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114968>

RIGHT:

## 神経節芽細胞腫を伴った副腎複合型褐色細胞腫に 原発性上皮小体機能亢進症を合併した 1 例

大阪府立病院泌尿器科 (部長 : 伊藤喜一郎)  
奥見 雅由, 植田 知博\*, 市丸 直嗣\*\*  
藤本 宜正\*\*\*, 伊藤喜一郎

### A CASE OF COMPOSITE PHEOCHROMOCYTOMA- GANGLIONEUROBLASTOMA IN THE ADRENAL GLAND WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Masayoshi OKUMI, Tomohiro UEDA, Naotsugu ICHIMARU,  
Nobumasa FUJIMOTO and Kiichiro ITOH  
*From the Department of Urology, Osaka Prefectural General Hospital*

We report a case of composite pheochromocytoma-ganglioneuroblastoma in the adrenal gland with primary hyperparathyroidism. A 55-year-old woman consulted our hospital for an examination of a right adrenal tumor, incidentally found by screening abdominal ultrasound sonography. On the clinical diagnosis of pheochromocytoma in the right adrenal gland from the findings of enhanced abdominal computed tomography, endocrinal examinations and  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzyl-guanidine scintigram, right adrenalectomy was performed transperitoneally. Histopathological diagnosis was an adrenal composite pheochromocytoma-ganglioneuroblastoma. This combination of compound adrenal tumor is extremely rare, and to date this case may be the seventh reported in Japan. Moreover, since her serum calcium level and intact parathyroid hormone level were high, so we considered the existence of multiple endocrine neoplasia type 2A.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile scintigram and ultrasound of the neck revealed hyperparathyroidism, but medullary thyroid carcinoma was not detected. One year later, she was readmitted for parathyroid tumor excision, and histopathological finding was parathyroid adenoma. We concluded that she had both adrenal composite pheochromocytoma and hyperparathyroidism incidentally.

(Acta Urol. Jpn. 49: 269-272, 2003)

**Key words :** Composite, pheochromocytoma, Ganglioneuroblastoma, Primary hyperparathyroidism

#### 緒 言

副腎の複合型褐色細胞腫 (composite pheochromocytoma) は、褐色細胞腫に神経芽腫群腫瘍 (神経芽細胞腫, 神経節芽細胞腫, 神経節細胞腫) の混合した稀な腫瘍である。今回われわれは複合型褐色細胞腫に原発性上皮小体機能亢進症を合併した 1 例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者 : 55 歳, 女性  
主訴 : 右副腎腫瘍の精査加療  
家族歴 既往歴 : 特記すべき事項なし  
現病歴 : 2000 年 5 月検診超音波検査にて右腎上極付

近に 45×40 mm 大の SOL を指摘され, 右副腎腫瘍の疑いにて同年 5 月 26 日当科紹介受診。腹部 CT にて右副腎に径 4 cm 大の腫瘍を認めたため, 同年 6 月 26 日精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症 : 身長 156 cm, 体重 55 kg, 血圧 113/76 mmHg, 脈拍 72/分整。

血液生化学所見 : Ca 10.4 mg/dl と軽度上昇のみで, その他耐糖能を含め異常は認めなかった。

内分泌学的検査所見 : コルチゾール 8.8 mg/dl (正常値 5.0~15.0), レニン活性 0.60 ng/ml/hr (臥位 0.3~2.9), アルドステロン 140.4 pg/ml (臥位 56.9~150), アドレナリン 0.69 ng/ml (<0.10), ノルアドレナリン 0.99 ng/ml (0.10~0.50), ドーパミン 0.03 ng/ml (<0.10), 尿中アドレナリン 137.8 μg/日 (3~41), 尿中ノルアドレナリン 82.1 μg/日 (31~160), 尿中ドーパミン 581.3 μg/日 (280~1,100), 尿中 VMA 8.19 mg/日 (1.5~4.9) と, 血漿中のアドレナリン, ノルアドレナリンの軽度上昇,

\* 現 : 市立豊中病院泌尿器科

\*\* 現 : 大阪大学医学部泌尿器科学教室

\*\*\* 現 : 大阪厚生年金病院泌尿器科

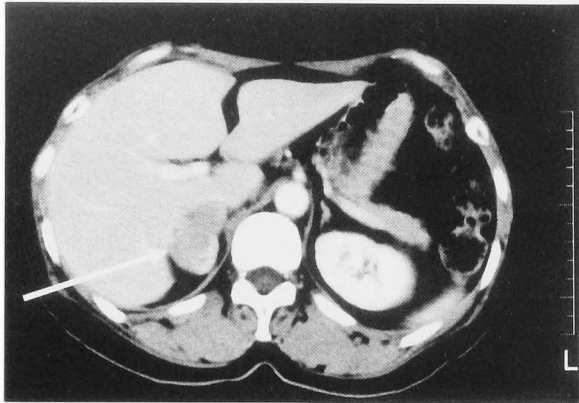


Fig. 1. Abdominal enhanced CT revealed a mass 4.5×4 cm in diameter in the right adrenal region.

さらに一日尿中アドレナリンおよび VMA の排泄量は上昇していた。

また、高カルシウム血症を認めたため、多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) 2A 型の存在も考慮し精査を進めたところ、i-PTH 96 pg/ml と軽度上昇は認めるも、CEA 1.0 ng/ml と正常範囲内、カルシトニン 14.0 pg/ml とむしろ低値であった。

画像診断：腹部 CT にて右副腎に淡い造影効果のある内部不均一の径 4 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1)。<sup>123</sup>I-metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) シンチグラフィでは右副腎腫瘍に一致して著明な集積亢進が認められた。

以上の諸検査より、右副腎原発褐色細胞腫と診断し、同年 7 月 6 日経腹的右副腎摘除術を施行した。なお、術前 2 週間前よりメシル酸ドキサゾシンを 1 日投与量 3 mg より開始し、術当日 30 mg までの内服漸増を行った。

手術所見：右腎上極の脂肪組織内に腫瘍を触知し、下大静脈背側にまで及んでいたが、正常副腎を含め

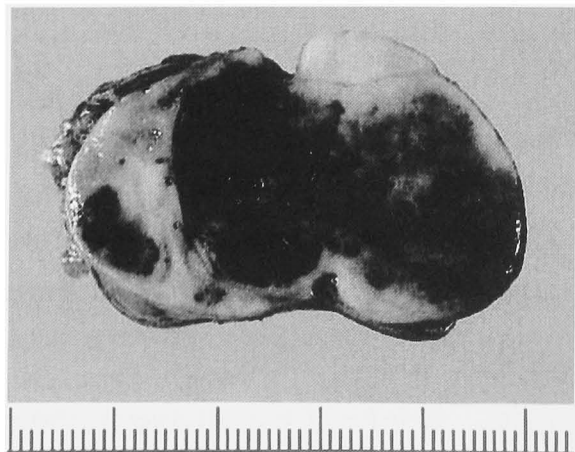


Fig. 2. Macroscopic view of the tumor within the medulla of the right adrenal gland.

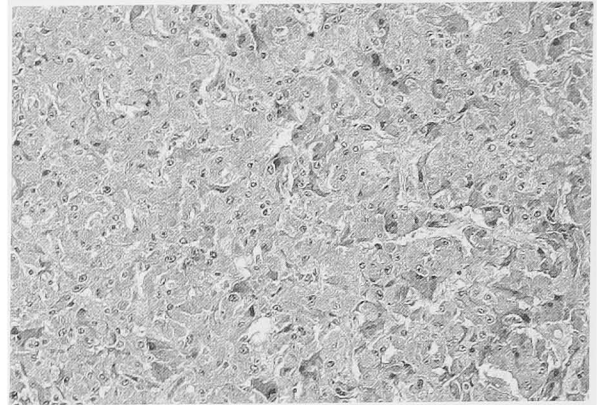


Fig. 3. Histopathological finding of pheochromocytoma component of the tumor (HE stain, ×50).

en bloc に摘除しえた。術中メシル酸フェントラミンにて血圧コントロールを行い、腫瘍圧迫にても循環動態は安定しており、腫瘍摘除後も異常な血圧低下は認めなかった。

摘除標本：摘除標本は、副腎髄質に 4.5×4×3.5 cm の球状腫瘍が認められ、断面は黄褐色で色調の濃淡がありモザイク状であった (Fig. 2)。

病理組織学的所見：H-E 染色にて、血管結合織による胞巣状構造で多形性に富み多核細胞も見られる褐色細胞腫 (Fig. 3) と、それに混在する形で多様な分化段階を示す神経芽細胞と神経線維を背景とし大型の神経節細胞類似の腫瘍細胞とから成る神経節芽細胞腫 (Fig. 4A, B) が認められた。これらにより皮質は圧排されていた。以上より、神経節芽細胞腫を伴った副腎複合型褐色細胞腫と診断した。

術後経過は順調で、全身状態が安定した後に、上皮小体機能亢進症の画像的評価を行った。<sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) シンチグラムにて上皮小体左下腺に集積亢進 (Fig. 5)、さらに頸部超音波検査にて甲状腺左葉下極、背外側に長径 5 mm の hypoechoic lesion を認めた。甲状腺のエコーレベルは正常であり、SOL は認められなかった。上皮小体機能亢進症に関しては、血清カルシウム値は軽度上昇のみで、臨床症状もなく経過観察とし同年 7 月 26 日退院となった。

以降外来で経過観察をしていたが、患者の希望により 2001 年 6 月 21 日上皮小体摘除術施行した。上皮小体は左下腺のみの腫大で、術中の入念な触診でも甲状腺に明らかな腫瘍性変化は認められず、病理組織学的には上皮小体腺腫であった。

## 考 察

副腎髄質の腫瘍は、おもに褐色細胞腫と神経芽腫群腫瘍 (神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫) に分けられる。褐色細胞腫は、副腎髄質や傍神経

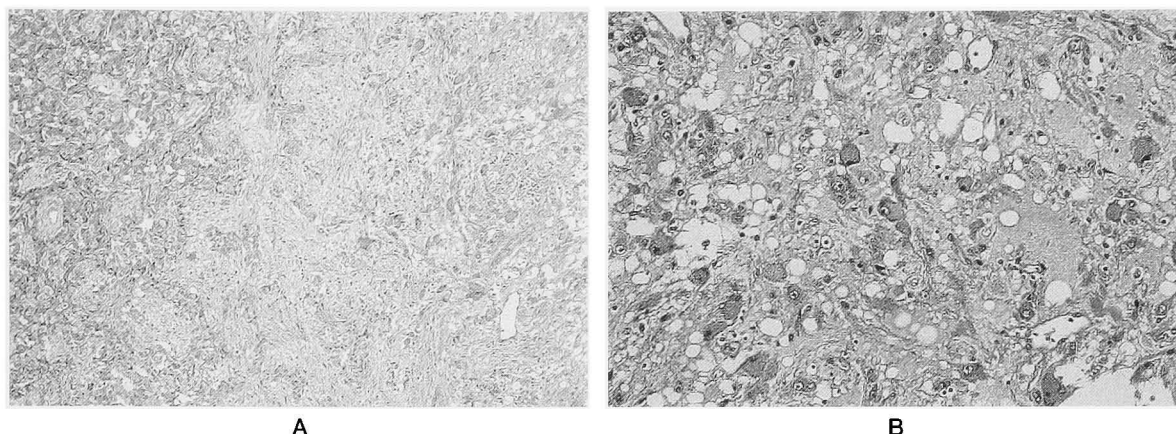


Fig. 4. A, B: Histopathological finding of ganglioneuroblastoma component of the tumor, showing a mixture of neuroblastic cells at various stages of differentiation and larger ganglion-like cells in a neurofibrillary background (HE stain, A:  $\times 20$ , B:  $\times 50$ ).

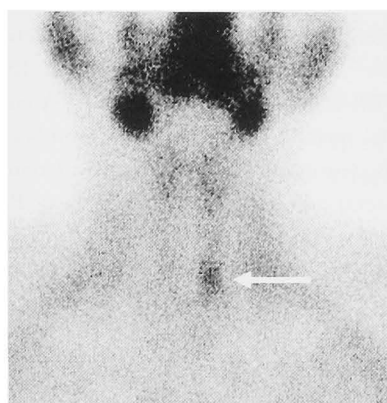


Fig. 5. Uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI into the left lower parathyroid gland.

節に存在するクロム親和性細胞が腫瘍化したものでカテコールアミンや各種生理活性物質を生成分泌する。一方、神経節芽細胞腫は、神経芽細胞腫、神経節細胞腫とともに交感神経産生細胞より発生する。これらの各組織間には互いに移行型があり、神経芽細胞腫から神経節芽細胞腫を経て、神経節細胞腫に成熟分化するといわれている<sup>1)</sup>

神経芽細胞腫は、良性の神経節細胞腫と悪性である神経芽細胞腫の中間型に位置し、悪性度中間型である

との観点から術後の追加治療を行った報告もある<sup>2)</sup>しかし、Fujiwara ら<sup>3)</sup>の術後5年間の追跡報告にもあるように、転移巣がなく、手術にて完全切除が行われた場合は、経過観察のみで術後の追加治療は必要ではないとの意見もあり、今回われわれもこれに従った。

褐色細胞腫と神経節芽細胞腫とが混在する副腎髄質腫瘍は大変稀で、本症例はわれわれが調べた限りでは本邦7例目であり、上皮小体機能亢進症を合併した報告は過去にはなかった (Table 1)<sup>2-7)</sup> これらの転帰を見ると、悪性褐色細胞腫であった3例のみが死亡している。

褐色細胞腫は動悸、頭痛、悪心、発作性高血圧などの症状をきっかけに発見されることが多いが、本症例は内分泌学的検査異常以外に褐色細胞腫の典型的症状は認められなかった。複合型褐色細胞腫では神経芽腫群腫瘍の存在が褐色細胞腫の症候欠如の原因となっている可能性を示唆している報告<sup>8)</sup>もある。

発生学的には副腎髄質は神経冠由来の交感神経母細胞から発生し、交感神経節細胞とクロム親和性細胞に分化すると考えられている。本症例の病理組織学的所見において褐色細胞腫と神経芽細胞腫との境界は明確

Table 1. Reported cases of composite pheochromocytoma-ganglioneuroblastoma in the adrenal gland in Japan

Author	Age (yr)/sex	Side	Tumor size (cm)	Metastasis	Complete resection	Outcome*	Comments
Nakagawara (1985)	14/F	Rt.	12 $\times$ 9 $\times$ 9	+	—	Dead	Malignant PH, Von Recklinghausen's disease
Nigawara (1987)	43/M	Rt.		+	—	Dead	Malignant PH, WDHIA syndrome
Kakimoto (1988)	63/F	Lt.	5 $\times$ 6 $\times$ 4	+	+	Dead	Malignant PH
Kimura (1991)	35/M	Rt.	10 $\times$ 8 $\times$ 6	—	+	Alive	Von Recklinghausen's disease
Kido (1991)	52/F	Lt.	4 $\times$ 4 $\times$ 4	—	+	Alive	
Fujiwara (2000)	25/F	Lt.	9 $\times$ 8.5 $\times$ 8	—	+	Alive	
Present case (2000)	55/F	Rt.	4.5 $\times$ 4 $\times$ 3.5	—	+	Alive	Primary hyperparathyroidism

\* Outcome at discharge after surgery, PH: pheochromocytoma.

ではなく、両者が混在する形態を示しており、同一の交感神経母細胞から直接腫瘍細胞へ分化増殖したのではないかと推測される。

しかし、複合型褐色細胞腫からのホルモン分泌能、褐色細胞腫と神経芽腫群腫瘍との相互作用、さらに腫瘍細胞分化・増殖の機序については全く判明しておらず、今後の研究課題と考えられる。

一方、Iihara ら<sup>9)</sup>の調査報告では本邦のMEN2A型における髄様癌の発生頻度は97%であり、褐色細胞腫の特徴として47%が両側発生している。本症例はカルシトニン分泌刺激試験や *RET* 遺伝子診断<sup>10,11)</sup>は行っていないが、カルシトニン値が正常以下であり画像的にも術中肉眼的にも甲状腺病変を指摘できず、褐色細胞腫に原発性上皮小体機能亢進症が偶然合併したと考えられる。

## 結 語

55歳、女成に発生した神経節芽腫を伴った複合型副腎褐色細胞腫に原発性上皮小体機能亢進症を合併した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の主旨は第173回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) Hamilton JP and Koop CE: Ganglioneuromas in children. *Surg Gynecol Obstet* **121**: 803-812, 1965
- 2) 木戸 晃, 御厨裕治, 宮川 明, ほか: 神経芽腫を伴った副腎褐色細胞腫の1例. *医療* **45**: 550, 1991
- 3) Fujiwara T, Kawamura M, Sasou S, et al.: Results of surgery for a compound adrenal tumor consisting of pheochromocytoma and ganglioneuroblastoma in adult: 5-year follow up. *Intern Med* **39**: 58-62, 2000
- 4) Nakagawara A, Ikeda K, Tsuneyoshi M, et al.: Malignant pheochromocytoma with ganglioneuroblastomatous elements in patient with von Recklinghausen's disease. *Cancer* **55**: 2794-2798, 1985
- 5) Nigawara K, Suzuki T, Tazawa H, et al.: A case of recurrent malignant pheochromocytoma complicated by watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **65**: 1053-1056, 1987
- 6) 垣本 滋, 酒井英樹, 近藤 厚, ほか: Malignant pheochromocytoma with ganglioneuroblastomatous elements の1例. *西日泌尿* **50**: 661-665, 1988
- 7) Kimura N, Miura Y, Miura K, et al.: Adrenal and retroperitoneal mixed neuroendocrine-neural tumors. *Endocr Pathol* **2**: 139-147, 1991
- 8) Aiba M, Hirayama A, Ito Y, et al.: A compound adrenal medullary tumor (pheochromocytoma and ganglioneuroma) and a cortical adenoma in the ipsilateral adrenal gland. *Am J Surg Pathol* **12**: 559-566, 1988
- 9) Iihara M, Yamashita T, Egawa S, et al.: A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **27**: 128-134, 1997
- 10) Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al.: Mutations in the *RET* proto-oncogene associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* **2**: 851-856, 1993
- 11) Mulligan LM, Kwok LBJ, Healey CS, et al.: Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* **363**: 7-11, 1993

(Received on August 19, 2002)

(Accepted on January 17, 2003)